

RECHERCHES
sur
L'ÉLIMINATION URINAIRE
dans les
TRAITEMENTS IODO-SULFAMIDÉS

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 28 Janvier 1944

par

Raymond CALAS

né le 6 Avril 1914 à Montpellier

Docteur ès-Sciences Physiques
Docteur en Pharmacie (Etat)
Ingénieur Chimiste I. C. M.
Lauréat de la Faculté des Sciences
Lauréat de la Faculté de Pharmacie
Lauréat de la Société Chimique de France
Chef de travaux à la Faculté des Sciences de Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EXAMINATEURS
DE LA THÈSE**

MM. JANBON, Professeur, *Président*

CRISTOL, Professeur

AIMES, Professeur

CARRÈRE Agrégé

Assesseurs

**RECHERCHES SUR L'ÉLIMINATION
URINAIRE DANS LES
TRAITEMENTS IODO-SULFAMIDÉS**

RECHERCHES
sur
L'ÉLIMINATION URINAIRE
dans les
TRAITEMENTS IODO-SULFAMIDÉS

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 28 Janvier 1944

par

Raymond CALAS

né le 6 Avril 1914 à Montpellier

Docteur ès-Sciences Physiques
Docteur en Pharmacie (Etat)
Ingénieur Chimiste I. C. M.
Lauréat de la Faculté des Sciences
Lauréat de la Faculté de Pharmacie
Lauréat de la Société Chimique de France
Chef de travaux à la Faculté des Sciences de Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EXAMINATEURS
DE LA THÈSE**

{	MM. JANBON, Professeur, <i>Président</i>	}	<i>Assesseurs</i>
	CRISTOL, Professeur		
	AIMES, Professeur		
	CARRÈRE Agrégé		

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

PROFESSEURS

Chaires:

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	L. HEDON
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL
Microbiologie	LISBONNE
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES
Thérapeutique et matière médicale	JANBON
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET
Clinique médicale	L. RIMBAUD
—	GIRAUD, <i>doyen</i>
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, <i>assesseur</i>
—	LAPEYRE
Clinique obstétricale	P. DELMAS
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge	BOUDET
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU
Clinique gynécologique	N....
Clinique ophtalmologique	DEJEAN
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et chir. maxillo-faciale	TERRACOL

Charges de cours:

Anatomie	LAUX
Histologie	GRANEL
Radiologie	LAMARQUE
Propédeutique chirurgicale	AIMES

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE

CHARGES D'ENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES

Chimie	MM. MONNIER, <i>agrégé</i>	Clinique de la tu-berculose	MM. VIDAL, <i>professeur</i>
Microbiologie	CARRERE, <i>agrégé</i>	Pathologie chir. ..	MOURGUE-
Histoire nat. méd. ..	HARANT, <i>agrégé</i>	— ..	MOLINES, <i>agr.</i>
Pharmacologie	HARANT, <i>agrégé</i>	— ..	TRUC, <i>agrégé</i>
Pathologie méd. ..	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Chirurgie expérim. ..	GUIBAL, <i>agrégé</i>
— ..	BERT, <i>agrégé</i>	Médecine opérat. ..	ROUX, <i>agrégé</i>
Propédeutique méd. ..	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Accouchements ...	CADERAS
Clinique interne ..	PUECH, <i>prof.</i>	— ..	DE KERLEAU, <i>agr.</i>
Clinique des malad. contagieuses	JANBON, <i>prof.</i>	Stomatologie	HOUPERT,
			<i>Dr. en méd.</i>

AGREGES EN EXERCICE

Médecine	MM. P. RIMBAUD	Chirurgie	MM. MOURGUE-
—	BOUCOMONT	—	MOLINES
—	BERT	—	GUIBAL
—	LAFON, <i>ch. d'agr.</i>	—	ROUX
Chimie	MONNIER	Urologie	TRUC
Bactériologie	CARRERE	Accouchements ...	CADERAS
Histoire nat. méd. ..	HARANT		DE KERLEAU



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR ANDRÉ CALAS

le « Médecin » dans ce que ce nom représente
de plus beau

A MA FEMME

A MA MÈRE

A MON FILS ANDRÉ

A MON FRÈRE LE DOCTEUR ANDRÉ CALAS
qui suit la voie tracée par le père

A TOUS LES MIENS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur JANBON,

Professeur de thérapeutique et de matière médicale

A tous mes Maîtres de la Faculté de Médecine, de la Faculté
des Sciences et de la Faculté de Pharmacie de
Montpellier.

Monsieur le Professeur JANBON m'a proposé le sujet de ce travail et m'a donné les plus larges facilités pour effectuer mes essais dans son service des maladies infectieuses; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mes sentiments de respectueuse reconnaissance.

Je remercie M. le Professeur CRISTOL qui a mis à ma disposition les laboratoires de chimie clinique où j'ai effectué mes mesures et qui a toujours témoigné beaucoup d'intérêt à mes travaux.

MM. les Professeurs AIMES et CARRÈRE me permettront de rappeler l'affectueuse amitié qui les liait avec mon père. Je suis heureux de leur témoigner ici mes sentiments de respectueuse et profonde affection.

Je tiens à remercier ici une nouvelle fois Mademoiselle CAUQUIL, Maître de conférences-adjoint à la Faculté des Sciences, pour ses encouragements et ses conseils.

Le Docteur LAZERGES, Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine, m'a très amicalement accueilli dans le laboratoire de chimie des cliniques Saint-Éloi. Qu'il en soit remercié.

INTRODUCTION

Le traitement des staphylococcies a pu être considéré pendant longtemps comme la pierre d'achoppement de la thérapeutique en général et de la thérapeutique sulfamidée en particulier.

De nombreux moyens médicaux ont été mis en œuvre avec des résultats variables : traitement bactériologique par le propidon polyvalent de DELBET, vaccin antistaphylococcique, autovaccins, sérothérapie, transfusions, phylactotransfusions, autohémothérapie, anatoxithérapie de RAMON, traitement par le bactériophage de D'HÉRELLE, chimiothérapie par les antiseptiques colorés (trypaflavine, violet de gentiane, bleu de méthylène, mercurochrome), l'alcool, le cuivre colloïdal, le glycocholate de cuivre, thérapeutique de choc.

On fit également appel à la Roëntgenthérapie, souvent efficace mais non spécifique et au traitement chirurgical, aujourd'hui très discuté.

Aussi, en l'absence d'une thérapeutique spécifique, pensa-t-on, dès l'apparition des sulfamides, à utiliser ces dérivés contre le staphylocoque qui subit *in vitro*, comme la plupart des microbes, leur action bactériostatique. Or les sulfamides n'ont donné dans le traitement des staphylococcies que des résultats faibles ou inconstants (1).

Ceci peut s'expliquer si l'on se rappelle que les lésions staphylococciques ont un caractère nodulaire et sont mal vascularisées; la sulfamide ne peut donc arriver au contact des foyers microbiens.

Partant de cette idée, LEGROUX (2) pensa à associer à la sulfamidothérapie la thérapeutique iodée qui a pour effet

de congestionner et de revasculariser les formations nodulaires ce qui devait donc permettre à la sulfamide d'atteindre le microbe au centre même de son foyer nécrosé.

Des résultats excellents ont été indiqués par des auteurs déjà nombreux et LEGROUX (2) a été amené à généraliser sa méthode à des infections d'autre nature. Il estime qu'il faut l'utiliser « dans toute manifestation infectieuse qui comporte une barrière non vascularisée, nécrosée ou non, entre le tissu sain et le foyer microbien ».

Sur les conseils de notre Maître le Professeur JANBON nous nous sommes préoccupé, au point de vue de la chimie clinique, de l'élimination urinaire dans le traitement par l'iode et les sulfamides afin d'examiner si ces deux éléments avaient, quant à leur élimination respective, une influence l'un sur l'autre, et dans quelle mesure.

Dans un premier chapitre, nous serons amené à rappeler rapidement les formes médicamenteuses utilisées dans la thérapeutique iodo-sulfamidée et leur posologie, posologie où se révèlent de grandes divergences suivant les auteurs, en particulier au sujet de l'administration de l'iode. Cette étude a déterminé le choix des produits étudiés et les doses mises en œuvre au cours de nos expériences.

Nous indiquerons ensuite les méthodes de dosage adoptées par nous. Pour l'appréciation de la sulfamidurie, nous avons utilisé des procédés ne nécessitant que l'outillage courant d'un laboratoire de chimie clinique. Nous serons amené à en discuter la précision et à indiquer quelle valeur on peut attribuer aux résultats obtenus. Ces résultats feront l'objet du 3^e chapitre de notre travail. Nous montrerons ensuite comment ils doivent être interprétés et préciserons enfin les conclusions que l'on peut en retirer au sujet de l'élimination dans la thérapeutique iodo-sulfamidée.

Divers résultats plus généraux concernant l'élimination des sulfamides ont été notés et seront également discutés.

CHAPITRE PREMIER

MÉDICATION ET POSOLOGIE DANS LA THÉRAPEUTIQUE IODOSULFAMIDÉE

PRINCIPE DE NOS EXPÉRIENCES

1^o Médication

Toutes les sulfamides peuvent être administrées en association avec l'iode, mais les expériences ont surtout porté à ce jour sur le paraaminosulfamidobenzène ou 1162 F ingéré par voie buccale, sous-cutanée ou intraveineuse. Le choix de ce produit, qui donne d'excellents résultats, présente également un intérêt théorique : En effet le 1162 F seul n'a sensiblement pas d'action antistaphylococcique in vivo, alors que d'autres sulfamides, en particulier le 2090 R. P. ou α -(paraaminophénylesulfamido)thiazol, (4), ont pu être utilisées avec un certain succès.

L'iode a été administré sous différentes formes; iodure de sodium en solution peptonée (2), en pilules (3) ou en injections intraveineuses (5), acides aminés iodés (3), solution forte de Lugol (6), association iodoprotidique (2) selon la formule de LEGROUX, contenant 46, 45 % d'iode métalloïde, spécialisée par les laboratoires Théraplix sous le nom « d'iodoprotide » et en comprimés mixtes d'iodoprotide et de 1162 F ou « iodoseptoplix ».

2^o Posologie

Au point de vue de la posologie des sulfamides, les règles essentielles de la thérapeutique sulfamidée en général sont toujours valables.

- a) Fortes doses d'emblée;
- b) doses quotidiennes suffisantes;
- c) fractionnement des doses en raison de la vitesse d'élimination;

d) traitement court et d'une seule tenue avec, le cas échéant, une ou plusieurs cures de consolidation après un repos de quelques jours.

L'administration de l'iode doit s'inspirer des mêmes principes car cet élément lui aussi diffuse et s'élimine très vite. Il a été surtout administré sous forme d'iodoprotide de LEGROUX ou de solution de Lugol.

Parmi les auteurs qui utilisent l'iodoprotide, PÈRVÈS et PIROT (7) (8) ont mis au point divers schémas de traitement développés dans deux thèses préparées sous leur direction (5) (9). Dans le traitement des staphylococcies mineures, les doses varient, pour une cure de 12 jours, de 4 à 5 grammes d'iode et de 34 à 40 grammes de I162 F, administrés à doses décroissantes; de même LEGROUX donne de 1,5 à 2 grammes d'iode par jour dans le cas de foyer infectieux unique, mais dans les cas aigus ces auteurs sont d'accord pour prescrire d'emblée des doses beaucoup plus fortes : 2 à 6 grammes d'iode métalloïdique avec 8 à 12 grammes de I162 F par 24 heures. TRUFFERT (12) signale même un cas de staphylococcie grave traité avec succès par 54 grammes de I162 F et 3 grammes d'iode pour les quatre premiers jours de la cure.

HUET et HUGUIER (6) font absorber l'iode sous la forme de solution de Lugol dont ils prescrivent XXX gouttes par jour. Notons que cette dose est extrêmement faible si on la compare à celles qui ont été indiquées ci-dessus. Elle ne correspond en effet qu'à 0,13 gramme d'iode par 24 heures. Cependant ces auteurs notent d'excellents résultats, même dans les staphylococcies graves.

Divers médecins et chirurgiens nous ont confirmé les succès obtenus avec des doses de Lugol de l'ordre de XXX à XL gouttes par 24 heures, succès signalés également par

BASSET (10) et soulignés par HUET (11) au cours d'une discussion à l'Académie de chirurgie.

Le Lugol paraît donc nettement plus actif que l'iodoprotide de LEGROUX, ou bien il faut admettre que des doses d'iode nettement inférieures à celles indiquées par LEGROUX, PERVÈS et PIROT sont suffisantes dans la majorité des cas. Ajoutons d'ailleurs que, du fait de la faible toxicité de l'iodoprotide (7) et de sa facilité d'absorption, il n'y a pas d'inconvénient à en administrer des doses considérables qu'il est peut-être plus sûr de prescrire dans les cas très graves.

3^e Principe de nos expériences

Nos expériences ont porté principalement sur l'association 1162 F-Lugol car nous n'avons pu nous procurer, en quantité suffisante, ni iodoprotide de LEGROUX, ni iodoseptoplix.

Le 1162 F a été administré à des sujets sains, à la dose unique de 5 grammes qui, du fait de son importance, nous a permis d'obtenir des résultats nets. Au cours de deux séries d'expériences, les sujets ont ingéré, simultanément à la sulfamide, soit L gouttes, soit C gouttes de Lugol, dose nettement supérieure à celles qui sont utilisées en général dans la thérapeutique iodo-sulfamidée. Une série d'expériences comparatives, après ingestion de 1162 F seul, a été également réalisée.

Nous avons suivi d'autre part l'élimination urinaire de l'iode et du 1162 F au cours de deux cures d'essais subcontinues; la première a été effectuée sur un malade présentant un syndrome infundibulo-tubérien d'origine indéterminée, cure qui a dû être interrompue par suite d'intolérance à la sulfamide après absorption de 30,5 grammes de 1162 F et DLXXX gouttes de Lugol en six jours; la deuxième sur une malade atteinte de polyarthrite chronique ayant succédé à une brucellose qui a ingéré en dix jours 180 comprimés d'iodoseptoplix, soit 72 grammes de 1162 F et 18 grammes d'iode métalloïde.

CHAPITRE II

MÉTHODES DE DOSAGE UTILISÉES

Nous aurons à envisager successivement :

- 1° Le dosage du 1162 F dans les urines,
- 2° le dosage de l'iode dans les urines,
- 3° le dosage du 1162 F en présence d'iode dans les urines.

1° Dosage du 1162 F dans les urines

Après avoir rappelé le principe des méthodes de dosage nous examinerons la valeur que l'on peut attribuer aux résultats obtenus; nous indiquerons enfin la technique suivie par nous.

A) PRINCIPE DES MÉTHODES DE DOSAGE

Les méthodes de dosage des sulfamides, dans les urines comme dans les autres humeurs, reposent en général sur le même principe : formation d'un diazoïque à partir de la fonction amine et copulation du diazoïque avec une amine ou un phénol. Le colorant qui se développe est dosé colorimétriquement, par comparaison avec des étalons établis à partir de la substance qui a été administrée. Le choix du phénol ou de l'amine caractérise essentiellement les diverses méthodes dont les techniques opératoires sont quelquefois un peu différentes : destruction, ou non, de l'excès de l'acide nitreux par divers composés, copulation effectuée soit en milieu acide soit en milieu alcalin.

Nous citerons la méthode de MARSHALL (13) et (14) à la diméthyl- α -naphtylamine, modifiée par MARSHALL et LICHTFIELD (12) et dont une étude électrophotométrique fut effectuée par MAC LACHLAN et ses collaborateurs (16); le procédé de BRATTON et MARSHALL (17) au chlorhydrate de N-(α -naphtyl-éthylène)-diamine remplacé en France par le monochlorhydrate de N-(Naphtyl-1-N-diéthyl)-3-propylènediamine (18); la méthode de FULLER (19) au β -naphtol; enfin celle de PAGET utilisant le thymol suivant deux techniques différentes (20).

Ces méthodes sont extrêmement simples mais présentent tous les inconvénients du procédé colorimétrique. D'autre part les réactions de diazotation et la copulation demandent à être effectuées dans des conditions déterminées afin d'arriver à des résultats satisfaisants. Enfin trop de cliniciens, peu au courant de la pratique du laboratoire, ont voulu s'occuper de la question, ce qui explique pour une part les différences considérables des résultats signalés dans la littérature.

B) VALEUR DES RÉSULTATS OBTENUS

Une très belle étude critique de la question a été effectuée par J. FASCIAUX (21). Nos résultats s'articulent parfaitement avec ceux indiqués par cet auteur. Nous nous sommes efforcé d'en faire une courte synthèse, examinant successivement : les formes d'élimination du 1162 F, c'est-à-dire *ce que l'on dose* dans les urines après ingestion de paraaminosulfamido-benzène, les causes d'erreurs possibles dues à divers constituants normaux de l'urine, les conditions d'expérience à observer, la comparaison des principales méthodes de dosage. Cette étude nous permettra de conclure de la valeur que l'on peut attribuer aux résultats obtenus.

1° Formes d'élimination du 1162 F

Le 1162 F est éliminé essentiellement par les urines sous forme libre ou sous forme acétylée, les proportions respec-

tives variant suivant la réaction de l'organisme. On dose donc d'une part la sulfamide libre, d'autre part, après hydrolyse, la sulfamide totale. La différence donne la quantité de produit conjugué.

Une petite partie de 1162 F est transformée par l'organisme en parahydroxylaminosulfamidobenzène, d'autre part en paraaminophénols, dérivés qui ont été mis en évidence par MM. RISER, PAGET et VALDIGUIÉ (22). Mais ces corps sont diazotables et par conséquent dosés en même temps que le 1162 F suivant les méthodes citées plus haut. Ils ne peuvent donc constituer qu'une cause d'erreur extrêmement faible.

2° Causes d'erreur dues à divers constituants normaux de l'urine

De l'étude d'urines normales non sulfamidées, traitées selon les méthodes de PAGET et de MARSHALL, J. FASCIAUX a tiré les conclusions suivantes :

a) Il ne semble pas y avoir dans l'urine normale de substances diazotables en proportions capables de modifier la coloration finale.

b) L'urine normale contient une substance copulable aux diazoïques dont la valeur n'est appréciable qu'aux très faibles dilutions ou dans l'urine pure.

c) La coloration de l'urine amène une cause d'erreur importante aux faibles dilutions, qui devient négligeable pour une urine de coloration normale diluée à 1/25 et nulle à partir de 1/50.

3° Conditions d'expérience

La température optima déterminée par J. FASCIAUX est de $15^{\circ} \pm 2^{\circ}$. Les conditions de durée pour les différentes opérations ont été précisées et doivent être rigoureusement observées : destruction de l'excès d'acide nitreux au bout de 3 minutes, lecture après copulation avec l'amine ou le phénol entre la cinquième et la vingtième minute qui suit l'addition du réactif.

4° *Comparaison des méthodes de dosage*

Les procédés les plus utilisés actuellement sont ceux de MARSHALL, et de PAGET.

H. SERRE et P. CAZAL (23) ont signalé des différences extrêmement importantes entre les résultats obtenus suivant les deux méthodes, celle de PAGET donnant toujours des valeurs plus élevées, de 50 à 60 % en général, quelquefois même de 100 %.

Ces conclusions n'ont pas été vérifiées. Pour FASCIAUX, s'il est vrai que la méthode de PAGET donne des résultats légèrement supérieurs dans le cas d'une urine sulfamidée artificiellement, les différences sont faibles et deviennent nulles aux fortes dilutions. Quant aux dosages effectués sur les urines après ingestion de 1162 F, les écarts entre les chiffres donnés par les deux méthodes sont en général inférieurs à 10 %.

Bien qu'ayant utilisé régulièrement le procédé de PAGET, nous avons effectué quelques dosages suivant les deux méthodes et constaté qu'aux fortes dilutions il n'existe pas, entre les résultats qu'elles donnent, de différence décelable aux erreurs d'expérience près.

5° *Conclusion*

Parmi les causes d'erreur indiquées plus haut certaines sont faibles, d'autres beaucoup plus importantes, en particulier l'influence aux faibles dilutions, de la coloration propre de l'urine et de l'inobservation de conditions d'expériences bien déterminées.

En suivant les conditions indiquées au paragraphe (3) et grâce à l'emploi de l'électro-photo-colorimètre, J. FASCIAUX a pu obtenir des résultats exacts, en moyenne, à 7,5 % près, dans le cas évidemment d'une urine artificiellement sulfamidée.

Dans la pratique courante, du fait de l'erreur due au coefficient personnel de l'observateur, des écarts de 10 à 15 %

ne sont pas exceptionnels; aux faibles dilutions ces écarts peuvent être encore plus importants.

Il s'ensuit qu'il faille moins compter sur des résultats exacts que sur des résultats comparables, les mesures étant effectuées en outre dans des conditions identiques, par le même opérateur et aux plus fortes dilutions possibles.

C'est ce que nous nous sommes efforcé de réaliser aux cours de nos expériences,

C) TECHNIQUE SUIVIE PAR NOUS

Nous avons utilisé la technique « B » de PAGET (20).

Réactifs nécessaires. Solutions :

Acide trichloracétique à 20 %.

Nitrite de sodium à 0,1 % (conservation 6 jours).

Urée à 10 % (conservation de longue durée sur biiodure de mercure).

Thymol dans la soude (thymol 1 g, soude normale q. s. pour 100 cm³) (conservation 15 jours en flacons de verre jaune).

Acide chlorhydrique à 10 %.

Soude normale

1162 F à 0,01 %.

Technique

Après dilution convenable de l'urine on ajoute à 1 centimètre cube de cette urine diluée 5 centimètres cubes d'eau. La solution ainsi obtenue servira au dosage de la forme libre.

On prélève 1 centimètre cube d'urine auquel on ajoute 2 centimètres cubes d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 %. On porte au bain-marie pendant 30 minutes puis, après refroidissement et neutralisation, on amène le liquide à une dilution convenable qui permettra d'effectuer le dosage de la forme totale.

Dosage

La diazotation des deux solutions préparées comme ci-dessus se fait par addition successive d'un centimètre cube d'acide trichloracétique puis, après agitation, d'un centimètre cube de solution de nitrite de sodium. Après une nouvelle agitation de 30 secondes et un repos de 3 minutes on ajoute 2 centimètres cubes de solution d'urée, agiter une nouvelle fois 30 secondes, laisser reposer 5 minutes avant de copuler avec 5 centimètres cubes de solution thymolée et agiter une dernière fois. On effectue la comparaison colorimétrique, après 5 minutes, avec les tubes étalons. Ceux-ci sont préparés à partir de volumes donnés de la solution sulfamidée à 0,01 % complétés respectivement à 6 centimètres cubes avec de l'eau distillée. Les solutions obtenues sont traitées comme ci-dessus.

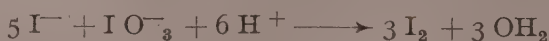
2° Dosage de l'iode dans les urines

Nous avons effectué tantôt la simple recherche de l'iode, tantôt le dosage de cet élément.

Au point de vue qualitatif, nous avons utilisé la méthode qui consiste à traiter les urines par un nitrite alcalin en milieu acide. L'iode libéré est rassemblé par le chloroforme dans lequel il se dissout en donnant une coloration violette.

Ce procédé, extrêmement sensible, peut servir de base à un dosage colorimétrique; nous avons préféré utiliser la méthode générale de dosage de BERNIER et PÉRON (24) adaptée par ces mêmes auteurs au dosage de l'iode dans les liquides de l'organisme (25) et (26).

Après minéralisation de l'urine par la potasse et oxydation des iodures en iodates, on traite par un iodure en milieu acide; l'iode est alors libéré selon la réaction ionique :



Du fait même de la réaction, cette méthode est six fois plus sensible que les autres procédés gravimétriques ou volumé-

triques. Elle permet le dosage de 1 à 2 dixièmes de milligrammes d'iode dans une prise d'essai et donne donc, mais avec plus de rigueur, des résultats comparables à ceux de la méthode colorimétrique.

Mode opératoire

Dans une capsule de porcelaine (ou de nickel de préférence) on mesure une prise d'essai de 10 à 20 centimètres cubes que l'on additionne de 0,50 gramme de potasse pure, on dessèche à l'étuve à 100° ou au bain-marie, on calcine à la lampe à alcool en ayant bien soin d'écraser le résidu. Après refroidissement, on reprend par un peu d'eau distillée, on filtre et on lave soigneusement avec une solution à 10 % de chlorure ou de sulfate de sodium; on ajoute quelques cristaux de permanganate de potassium et l'on porte à l'ébullition quelques minutes, temps suffisant pour l'oxydation. La liqueur doit rester colorée en violet, sinon l'on ajoute davantage de permanganate qui doit toujours être en léger excès. On se débarrasse de cet excès par addition à la liqueur chaude de 5 centimètres cubes d'alcool. On refroidit dans un courant d'eau et on amène au volume de 110 centimètres cubes dans un ballon jaugé. On filtre à 100 centimètres cubes; le filtrat est transvasé dans un Erlenmeyer, avec 1 gramme de carbonate d'ammonium, 10 centimètres cubes d'acide acétique et porté à l'ébullition 5 à 10 minutes. On refroidit dans un courant d'eau et l'on ajoute 10 centimètres cubes d'acide acétique et 5 centimètres cubes d'une solution d'iodure de potassium à 10 %. L'iode est titré par l'hyposulfite de sodium N/10 ou N/100.

Pour le calcul, le nombre de centimètres cubes d'hyposulfite de sodium augmenté du 1/10, multiplié par 0,0127 et divisé par 6, donne le poids d'iode contenu dans la prise d'essai.

Cette technique est applicable dans la plupart des cas. Cependant si l'on est en présence d'une urine fortement

chargée en matières organiques (ce qui n'a pas été le cas de nos expériences), il y a lieu d'apporter la quantité d'alcali nécessaire pour assurer leur destruction. Il faut alors avoir soin de neutraliser la majeure partie de la potasse par l'acide chlorhydrique afin d'éviter une insolubilisation de l'iodate en liqueur très alcaline:

3^e Dosage du 1162 F dans les urines en présence d'iode

La présence simultanée dans les urines d'iode et de 1162 F peut-elle fausser le dosage de la sulfamide?

Au point de vue théorique, la diazotation du 1162 F est accompagnée de la libération d'iode dont la coloration peut modifier la teinte finale.

En fait, si la concentration en sulfamide est suffisante pour pouvoir effectuer son dosage sur des urines diluées au vingtième ou plus, la présence d'iode n'est plus une gêne. On se rappelle en effet que, d'après la technique utilisée, 1 centimètre cube d'urine déjà diluée est encore porté à 15 centimètres cubes par l'addition des divers réactifs. Pour les concentrations moyennes d'iode dans les urines, la coloration due à cet élément n'est plus apparente à cette dilution.

Il ne pourrait y avoir de causes d'erreurs que dans le cas d'urines fortement chargées en iode et contenant très peu de 1162 F. Ce cas limite ne se présente pas au cours de la thérapeutique iodosulfamidée: en effet l'ingestion d'iode précède ou accompagne celle du 1162 F; or, si le métalloïde apparaît très rapidement, il en est de même pour la sulfamide qui se trouve très vite à une concentration suffisante pour être dosée sur des urines fortement diluées. De plus l'élimination de l'iode, beaucoup plus rapide que celle du 1162 F, se termine alors que la sulfamide se retrouve encore en forte proportion.

Les résultats exposés dans le chapitre suivant justifient ces conclusions. Nous les avons d'ailleurs vérifiés à diverses

reprises de la manière suivante : au cours du dosage du 1162 F l'urine diluée est agitée, après diazotation, avec du chloroforme qui dissout l'iode libéré et dans lequel le 1162 F et son diazoïque sont pratiquement insolubles ; la couche aqueuse est décantée et le dosage est continué normalement. Les résultats sont identiques à ceux que l'on obtient sans élimination de l'iode.

CHAPITRE III

RÉSULTATS DE NOS EXPÉRIENCES

1^o Protocole de nos expériences

Les sujets choisis pour les expériences effectuées après ingestion de doses uniques de médicaments, étaient tous des jeunes gens des chantiers de jeunesse, donc âgés de 20 ans, convalescents d'oreillons, apyrétiques depuis une semaine au moins, ou porteurs sains de germes diphtériques, ne demeurant plus dans le service que pour satisfaire aux exigences de la loi sur l'isolement obligatoire des malades après les maladies infectieuses. Aucun ne présentait de tares viscérales, en particulier rénales ou hépatiques; ils n'avaient jamais auparavant absorbé d'iode ou de sulfamide.

Nous avons donc affaire à des individus également âgés, en pleine intégrité physiologique et neufs vis-à-vis des médicaments utilisés.

Au début de l'expérience, ils vident complètement leur vessie et ingèrent le produit à étudier. A partir de ce moment les urines sont récoltées au bout de 3, 6, 24, 48, 96 et 144 heures, les sujets achevant de vider leur vessie à chaque prise.

Ils sont soumis pendant l'expérience au régime hospitalier commun, aucune restriction de boisson ne leur étant imposée. Ils sont mis au repos pendant la première journée suivant l'ingestion des médicaments et convenablement surveillés. Aucun incident n'a été observé sinon, dans la majorité des cas, une céphalée cédant au bout de quelques heures.

L'élimination urinaire du 1162 F et de l'iode a été également suivie au cours de deux cures subcontinues, les prises d'urine étant effectuées toutes les 24 heures jusqu'à disparition dans les urines des produits étudiés.

2^o Résultats

Ils sont indiqués dans les tableaux ci-après.

TABLÉAU I

OBSERVATION N° 11

Dose unique { 1162 F: 5 g
Lugol : I, gouttes = 0,22 g d'Iode métalloïde

DATES		ÉLIMINATION URINAIRE						Iode	
Jour	Heures	Volume des Urines (en cm ³)	Taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)			Quantité éliminée (en grammes)			Recherche de l'Iode
			total	libre	conjugué	par pré- lèvement	totale		
15-7	3	1100	480	400	80	0,530	0,530	+	
»	6	500	1250	1000	250	0,620	1,150	+	
16-7	24	1600	1250	600	650	2,000	3,150	traces	
17-7	48	1350	700	200	500	0,950	4,100	néant	
19-7	96	4300	75	35	40	0,320	4,420	—	
21-7	144	4400	15	traces	15	0,070	4,490	—	
23-7	192	4200	traces	traces	—	—	—	—	
25-7	240	4300	néant	néant	—	—	—	—	

Taux d'élimination 90 %

TABLEAU II

OBSERVATION N° 24

Dose unique { 1162 F : 5 g
Lugol : L gouttes = 0,22 g d'Iode métalloïde

DATES		ÉLIMINATION URINAIRE						Recherche de l'Iode.
Jour	Heures	Volume des Urines (en cm ³)	1162 F				Iode	
			Taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en grammes)			
			total	libre	conjugué	par pré- lèvement		
15-7	3	500	1500	1000	500	0,750	0,750	+
15-7	6	300	2000	1500	500	0,600	1,350	+
16-7	24	1500	1250	600	650	1,870	3,220	traces
17-7	48	650	1200	350	850	0,780	4,000	néant
19-7	96	1400	190	75	115	0,260	4,260	—
21-7	144	3100	25	traces	25	0,080	4,340	—
23-7	192	2180	traces	»	—	—	—	—
25-7	240	2150	néant	néant	—	—	—	—

Taux d'élimination 87 %

TABEAU III

OBSERVATION N° 13

Dose unique { 1162 F : 5 g
Lugol : I gouttes = 0,22 g d'Iode métalloïde

DATES		ÉLIMINATION URINAIRE							Iode	
Jour	Heures	Volume des Urines (en cm ³)	1162 F				Quantité éliminée (en grammes)	Recherche de l'Iode		
			Taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)		conjugué	par pré- lèvement				totale
			total	libre						
15-7	3	250	2240	2000	240	0,560	0,560	+		
»	6	300	2250	1500	750	0,670	1,230	+		
16-7	24	750	2500	1225	1275	1,870	3,100	traces		
17-7	48	750	1400	400	1000	1,050	4,150	néant		
19-7	96	1500	290	100	190	0,440	4,590	—		
21-7	144	1900	50	traces	50	0,100	4,690	—		
23-7	192	1400	traces	»	—	—	—	—		
25-7	240	1450	néant	naént	—	—	—	—		

Taux d'élimination 94 %

TABLEAU IV

OBSERVATION N° 7

Dose unique { 1162 F : 5 g
Lugol : C gouttes = 0,44 g d'Iode métalloïde

DATES		ÉLIMINATION URINAIRE							Recherche de l'Iode
Jour	Heures	Volume des Urines (en cm ³)	1162 F			Quantité éliminée (en grammes)			
			Taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)		par pré- lèvement	totale			
			total	libre			conjugué		
11-10	3	820	1040	750	290	0,850	0,850	+	
»	6	800	540	435	105	0,430	1,280	+	
12-10	24	1150	1500	830	670	1,750	3,030	+	
13-10	48	1725	640	250	390	1,100	4,130	+	
15-10	96	4600	40	10	30	0,190	4,320	néant	
17-10	144	3500	15	traces	15	0,050	4,470	—	
19-10	192	2000	traces	»	—	—	—	—	
21-10	240	2300	néant	néant	—	—	—	—	

Taux d'élimination 89 %

TABEAU V

OBSERVATION N° 18

Dose unique {
 1162 F : 5 g
 Lugol : C gouttes = 0,44 g d'Iode métalloïde

DATES		ÉLIMINATION URINAIRE							Iode
Jour	Heures	Volume des Urines (en cm ³)	1162 F			Quantité éliminée (en grammes)		Recherche de l'Iode	
			Taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)		conjugué	par pré- lèvement	totale		
			total	libre					
10-8	3	870	900	500	400	0,780	0,780	+	
	6	375	1200	500	700	0,450	1,230	+	
11-8	24	1180	1350	500	850	1,590	2,820	+	
12-8	48	1750	600	230	370	1,050	3,870	+	
14-8	96	3300	60	15	45	0,200	4,070	néant	
16-8	144	3000	30	traces	30	0,090	4,160	—	
18-8	192	2900	traces	»	—	—	—	—	
20-8	240	3500	néant	néant	—	—	—	—	

Taux d'élimination 83 %

TABLEAU VI

OBSERVATION N° 33

Dose unique { 1162 F : 5 g
 Lugol : C gouttes = 0,44 g d'Iode métalloïde

DATES		ÉLIMINATION URINAIRE						Iode
Jour	Heures	Volume des Urines (en cm ³)	1162 F			Quantité éliminée (en grammes)		
			Taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)	conjugué	libre	total	par pré- lèvement	
11-40	3	870	730	630	107	0,640	0,640	+
"	6	450	1250	750	500	0,560	1,200	+
12-10	24	1620	1065	335	730	1,730	2,930	+
13-10	48	2000	385	85	300	0,770	3,700	+
15-10	96	4370	60	20	40	0,270	3,970	—
17-10	144	3000	30	traces	30	0,090	4,160	—
19-10	192	4200	traces	»	—	—	—	—
21-10	240	4100	néant	néant	—	—	—	—

Taux d'élimination 83 %

TABLEAU VII

OBSERVATION N° 5

Dose unique — 1162 F : 5 g

DATES		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Heures	Volume des Urines (en cm ³)	1162 F			Quantité éliminée (en grammes)
			Taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)	conjugué	par pré- lèvement	
			total	libre		totale
2-8	3	600	875	765	110	0,520
"	6	300	2300	1400	900	0,690
3-8	24	1580	1250	400	850	1,980
4-8	48	1500	650	200	450	0,980
6-8	96	4000	60	20	40	0,160
8-8	144	2600	30	traces	30	0,080
10-8	192	2750	traces	traces	—	—
12-8	240	3000	néant.	néant	—	—

Taux d'élimination 88 %

TABLEAU VIII

OBSERVATION N° 9

Dose unique — II62 F: 5 g

DATES		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Heures	Volume des Urines (en cm ³)	II62 F			
			Taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)	conjugué	par pré- lèvement	Quantité éliminée (en grammes) totale
2-8	3	550	1150	875	275	0,630
»	6	350	1750	1100	650	0,610
3-8	24	2150	750	350	400	1,610
4-8	48	2000	500	100	400	1,000
6-8	96	2900	100	30	70	0,290
8-8	144	2100	50	traces	50	0,100
10-8	192	2400	traces	traces	—	—
12-8	240	2200	néant	néant	—	—
Taux d'élimination 85 %						

TABLEAU IX

OBSERVATION N° 35

Dose unique - II62 F: 5 g

DATES		ÉLIMINATION URINAIRE					
Jour	Heures	Volume des Urines (en cm ³)	1162 F				Quantité éliminée (en grammes)
			Taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)		conjugué	par pré- lèvement	
			total	libre			
2-8	3	425	1300	1170	130	0,550	0,550
»	6	210	1700	1080	620	0,360	0,910
3-8	24	1150	1900	640	1260	2,190	3,100
4-8	48	1150	1000	270	730	1,150	4,250
6-8	96	1900	60	15	45	0,120	4,370
8-8	144	2000	30	traces	30	0,060	4,430
10-8	192	1700	traces	»	—	—	—
12-8	240	1800	néant	néant	—	—	—

Taux d'élimination 89 %

TABLEAU X

OBSERVAT

DATES	TRAITEMENT				Volum des urines en cu
	I162 F		Lugol		
	Dose quotidienne en grammes	Dose totale en grammes	Dose quotidienne en gouttes et cor- respondance en grammes d'iode	Dose totale en gouttes et cor- respondance en grammes d'iode	
20-5	3,50	3,50	XL = 0,176	XL = 0,176	—
21-5	7	10,50	CXL = 0,616	CLXXX = 0,792	1000
22-5	7	17,50	CXL = 0,616	CCCXX = 1,408	900
23-5	7	24,50	CXL = 0,616	CCCCIX = 2,024	1150
24-5	5	29,50	C = 0,440	DLX = 2,464	700
25-5	I	30,50	XX = 0,088	DLXXX = 2,552	700
26-5	—	—	—	—	450
27-5	—	—	—	—	1100
28-5	—	—	—	—	1100
29-5	—	—	—	—	1050
30-5	—	—	—	—	2100
31-5	—	—	—	—	2100
1-6	—	—	—	—	1500
2-6	—	—	—	—	1350

ÉLIMINATION URINAIRE

II62 F						Iode		
ie s 13	Taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)			Quantité éliminée (en grammes)		Taux pour 1000 cm ³ (en grammes)	Quantité éliminée (en grammes)	
	total	libre	conjugué	quoti- dienne	totale		quoti- dienne	totale
	—	—	—	—	—	—	—	—
	750	600	150	0,750	0,750	0,161	0,121	0,121
	3000	1800	1200	2,700	3,450	0,121	0,109	0,230
	3500	1900	1600	4,020	7,470	0,219	0,241	0,471
	5700	3000	2700	3,990	11,460	0,521	0,365	0,836
	5500	3400	2100	3,850	15,310	0,410	0,287	1,123
	6300	3500	2800	2,840	18,150	0,224	0,101	1,224
	1500	350	1150	1,650	19,800	0,030	0,034	1,258
	1150	250	900	1,260	21,060	traces	—	—
	1040	310	730	1,090	22,150	néant	—	—
	480	90	390	1,000	23,150	»	—	—
	100	30	70	0,210	23,360	»	—	—
	traces	traces	—	—	—	»	—	—
	néant	néant	—	—	—	»	—	—

Taux d'élimination 76 %

Taux d'élimination 49 %

TABLEAU XI

OBSERVA

IODOSEPTOPLIX : 18

DATES	TRAITEMENT				Volum des urines en cl
	1162 F		Iode		
	Dose quotidienne (en grammes)	Dose totale (en grammes)	Dose quotidienne (en grammes)	Dose totale (en grammes)	
19-5	7,2	7,2	1,8	1,8	»
20-5	7,2	14,4	1,8	3,6	192
21-5	7,2	21,6	1,8	5,4	275
22-5	7,2	28,8	1,8	7,2	200
23-5	7,2	36,0	1,8	9,0	220
24-5	7,2	43,2	1,8	10,8	210
25-5	7,2	50,4	1,8	12,6	180
26-5	7,2	57,6	1,8	14,4	210
27-5	7,2	64,8	1,8	16,2	210
28-5	7,2	72,0	1,8	18,0	220
29-5	—	—	—	—	170
30-5	—	—	—	—	150
31-5	—	—	—	—	110
1-6	—	—	—	—	140
2-6	—	—	—	—	150
3-6	—	—	—	—	145
4-6	—	—	—	—	145
5-6	—	—	—	—	130

ION N° 42

COMPRIMÉS PAR JOUR

ÉLIMINATION URINAIRE

ne es n°	1162 F					Iode		
	Taux pour 1000 cm³ (en milligrammes)			Quantité éliminée (en grammes)		Taux pour 1000 cm³ (en grammes)	Quantité éliminée (en grammes)	
	total	libre	conjugué	quoti- dienne	totale		quoti- dienne	totale
	»	»	»	»	»	»	»	»
5	1350	700	650	2,600	2,600	0,223	0,409	0,409
0	1650	960	690	4,530	7,130	—	—	—
0	2400	1400	1000	4,800	11,930	0,409	0,818	1,227
0	2260	1250	1010	4,950	16,880	0,331	0,728	1,955
0	2250	1350	900	4,730	21,610	0,460	0,986	2,941
0	2900	1500	1400	5,220	26,830	0,600	1,080	4,021
0	2750	1700	1050	5,770	32,600	0,573	1,203	5,224
0	2250	1350	900	4,730	37,330	0,630	1,323	6,547
0	2350	1300	1050	5,170	42,500	0,378	0,832	7,379
0	3000	750	2250	5,100	47,600	0,573	0,860	8,239
0	2750	1280	1470	4,120	51,720	0,040	0,060	8,299
0	350	160	190	0,390	52,110	néant	néant	—
0	50	10	40	0,070	52,180	»	»	»
0	40	traces	40	0,060	52,240	»	»	»
0	30	»	30	0,040	52,280	»	»	»
0	traces	néant	—	—	—	»	»	»
0	néant	»	—	—	—	»	»	»

Taux d'élimination 69 % Taux d'élimination 46 %

CHAPITRE IV

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les résultats exposés dans le chapitre précédent nous paraissent devoir être interprétés à un double point de vue : élimination urinaire en thérapeutique iodosulfamidée d'une part, résultats généraux sur l'élimination du 1162 F d'autre part.

1° Élimination urinaire en thérapeutique iodosulfamidée

Aux doses expérimentées, l'iode et le 1162 F s'éliminent sans avoir d'influence l'un sur l'autre.

1° *Dose unique d'iode et de 1162 F*

Qu'il y ait ou non ingestion simultanée d'iode, on n'observe aucune différence dans l'élimination de la sulfamide : la vitesse et la durée de l'élimination, l'élimination totale (moyennes 87 % sans iode, 85 et 90 % avec iode) et le sens du rapport sulfamidurique (sulfamide combinée/sulfamide libre) sont sensiblement identiques dans les deux cas.

Quant à l'iode, son élimination est comme toujours très rapide; il n'est plus retrouvé dans les urines après 24 heures dans le cas d'ingestion de L gouttes de Lugol, après 96 heures pour C gouttes de Lugol.

2° *Cures subcontinues*

On est gêné ici par le fait que l'on ne peut se permettre d'opérer sur des sujets sains et que l'on n'a donc pas d'expériences témoins.

On constate cependant que l'iode s'élimine d'une manière régulière, le taux croissant en cours de cure proportionnellement aux quantités ingérées pour diminuer ensuite avec rapidité jusqu'à la disparition de l'élément.

Quant aux sulfamides, les auteurs ont publié des bilans très différents. Nous citerons : PAGET (27) qui indique 48 à 66 % de la dose ingérée; JANBON et ses collaborateurs (28) (29) 13 à 52 %; HURIEZ (30) de 44 à 66 %; 82,5 % dans un cas.

L'observation n° 42 étudiée par nous donne un chiffre de 69 % qui se situe donc aux environs de ceux que nous venons d'indiquer. L'iode, absorbé pourtant en grande quantité, ne paraît donc pas modifier ici l'élimination du 1162 F.

Dans l'observation n° 14, le taux d'élimination est de 76 % mais il faut noter que l'ingestion de 1162 F n'a pas été importante : 30,5 grammes seulement en 6 jours.

2° Élimination urinaire du 1162 F

A) DOSE UNIQUE DE 1162 F

Nous avons suivi l'élimination du 1162 F après ingestion d'une dose unique particulièrement forte ; les divers auteurs ayant surtout effectué leurs expériences sur des doses plus faibles, les résultats obtenus par nous complètent l'étude de l'élimination urinaire du 1162 F.

1° Taux d'élimination

PAGET (27) en particulier a étudié l'élimination du para-aminosulfamidobenzène ingéré à la dose d'un gramme : l'élimination totale oscille entre 65 et 95 %. Pour CRISTOL et ses collaborateurs (31) et (32) qui opèrent également sur 1 gramme, on retrouve de 73 à 89 % du produit ingéré.

Les résultats sont analogues dans le cas d'une dose de 5 grammes. Nos chiffres varient entre 83 et 94 %. Il apparaît donc que l'importance de la dose unique ingérée n'influe pas sur le taux d'élimination.

Les valeurs, très voisines, obtenues dans nos diverses expériences, tendent à montrer que le coefficient personnel, chez des sujets de même âge et en pleine intégrité physiologique, est faible en ce qui concerne l'élimination totale. Peut-être faut-il attribuer les différences dans les résultats indiqués par les auteurs précédents à la petite quantité du produit ingéré, la concentration faible de l'urine en 1162 F ne permettant pas des dosages aussi précis.

2° *Vitesse et durée d'élimination*

Après ingestion d'une dose unique d'un gramme, l'élimination est terminée au bout de 3 jours. Elle est surtout importante pendant la première journée : 40 à 85 % (moyenne 60 %) (1).

Dans les cas étudiés par nous, elle demande de 6 à 8 jours. Au cours des premières 24 heures, elle oscille, dans les limites très étroites, de 54 à 64 %, soit 60 % en moyenne, valeur identique à celle indiquée par PAGET. Le fait que les résultats sont, dans notre travail, beaucoup plus voisins les uns des autres, vient probablement de la plus grande concentration de l'urine en sulfamide permettant des dosages plus précis, et tend à montrer que le coefficient personnel a peu d'influence sur la vitesse d'élimination.

3° *Variations du rapport sulfamidurique*

PAGET signale (27) sur quinze essais effectués après ingestion de 1 gramme de 1162 F, de Dagénan ou de thiazolamine, diverses variations du rapport sulfamidurique suivant les sujets. Les éliminations constatées sont de deux types : dans le premier, le moins fréquent (4 cas) le rapport est supérieur, dans la première heure, à l'unité (il est même égal à 2 chez l'un des sujets); il atteint le premier jour, à des vitesses différentes, un maximum variable d'un sujet à l'autre (3 à 5). Le second, le plus fréquent, est caractérisé par un rapport variant de 0 à 0,5 durant les 6 à 10 premières heures, dont

la valeur s'élève ensuite brusquement pour atteindre ou dépasser l'unité en fin de journée.

La différence entre les éliminations des deux types disparaît au cours de la seconde journée pendant laquelle la valeur du rapport sulfamidurique se maintient constamment au-dessus de l'unité (4, 5, 6 et 7). Ces valeurs élevées peuvent être retrouvées au cours de la troisième journée, mais le fait n'est pas général et le maximum du quotient sulfamidurique est la plupart du temps observé dans les urines du second jour.

Après ingestion d'une dose de 5 grammes, on n'observe pas d'élimination du premier type. Pendant les premières heures le rapport est toujours inférieur à l'unité et le plus souvent très faible (0,1 et 0,3) (Tableau XII).

TABLEAU XII

Variations du Rapport sulfamidurique après ingestion d'une dose unique de 5^g de 1162 F

Dates (en heures)	Tableaux								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
3	0,2	0,5	0,1	0,8	0,3	0,2	0,1	0,3	0,1
6	0,4	0,3	0,5	1,4	0,2	0,6	0,6	0,6	0,5
24	1	1,0	1,0	1,7	0,8	2,1	1,9	1,1	1,9
48	2,5	2,4	2,3	1,6	1,5	3,5	1,9	4	2,7
96	1,1	1,5	1,9	3	3	2	2	2,3	3

Ceci montre bien que l'organisme ne peut, dans tous les cas, conjuguer qu'une quantité limitée de sulfamide et qu'après absorption de doses considérables il s'élimine toujours, au moins au début, davantage de sulfamide sous la forme libre que sous la forme combinée.

Le coefficient sulfamidurique croît ensuite régulièrement, dans la plupart des cas, pour atteindre un maximum au bout de 48 heures, mais il ne dépasse ordinairement pas 3, alors qu'il arrivait à des chiffres beaucoup plus élevés dans les essais de PAGET.

B) CURES CONTINUES

Nous avons vu plus haut que les valeurs obtenues par nous se situaient aux environs de celles signalées par les divers auteurs.

Notons que le rapport sulfamidurique est toujours inférieur à l'unité tant que l'on fait absorber des sulfamides. Les chiffres sont très voisins; pour l'essai n° 42 en particulier où des doses fortes ont été administrées, il varie entre 0,6 et 0,9. Dès que la cure est terminée il devient supérieur à 1.

Nous retrouvons ce que nous avons constaté après absorption d'une dose unique: l'ingestion de fortes doses de 1162 F amène une élimination importante de sulfamide libre; dès que cet apport est supprimé, la conjugaison devient relativement plus importante.

CONCLUSIONS

Notre travail a eu tout d'abord pour objet de rechercher si l'ingestion simultanée d'iode et de 1162 F modifiait l'élimination respective de ces deux éléments.

Or, après avoir constaté qu'aux doses habituellement utilisées en thérapeutique, la présence de l'iode dans les urines ne gêne pas le dosage de la sulfamide, nous avons constaté qu'au point de vue de l'élimination urinaire ces éléments n'ont aucune influence l'un sur l'autre.

Ceci nous montre qu'il ne faut pas chercher là l'explication pharmacodynamique de l'action de l'association iode-sulfamide et d'autre part qu'au point de vue thérapeutique aucune incompatibilité n'est à redouter entre ces éléments en ce qui concerne leur élimination.

L'administration d'une dose unique considérable de 1162 F nous a permis d'apporter d'autre part une contribution à l'étude de son élimination, effectuée jusqu'ici sur des doses plus faibles.

Après avoir souligné que les dosages des sulfamides ont essentiellement une valeur relative, nous avons montré la faible part du coefficient personnel dans le taux d'élimination du 1162 F chez des sujets physiologiquement comparables, taux d'élimination sensiblement aussi élevé qu'après l'ingestion de doses uniques beaucoup moins importantes alors que la vitesse et la durée d'élimination sont nettement différentes.

Au point de vue du rapport sulfamidurique, nous avons constaté que l'organisme a une capacité de conjugaison limitée : lorsque l'apport de sulfamide est considérable, la plus grande partie s'élimine toujours sous la forme libre;

en effet la forme conjuguée ne prédomine en moyenne qu'au bout des 24 heures qui suivent l'ingestion de la dose unique de 5 grammes et seulement après la cessation du traitement dans le cas des cures subcontinues qui ont été étudiées.

BIBLIOGRAPHIE

(1) LENORMANT. — Le traitement de Legroux (iode-sulfamide) dans les staphylococcies chirurgicales. *Presse Médicale*, 24 juillet 1943.

(2) LEGROUX et LENORMANT. — Anthrax traité par l'association iodo-sulfamidée. *Acad. chir.*, 1941, **62**, 352.

(3) LEGROUX. — La médication iodosulfamidée dans les infections. *Acad. chir.*, 1943, **69**, 191.

(4) MENEGAUX et Mlle STAHLHAND. — Action clinique du sulfathiazol sur les staphylococcies. *Acad. chir.*, 1941, **67** 515.

(5) MARTIN H. — Traitement des staphylococcies mineures par la méthode iodo-sulfamidienne. *Thèse de Doctorat en Médecine, Montpellier*, 1943.

(6) HUET et HUGUIER. — Sur le traitement par l'association iode-sulfamide dans le traitement des staphylococcies locales. *Acad. chir.*, 1943, **69**, 223-228.

(7) PERVÈS J. et PIROT R. — Traitement des affections graves à staphylocoques par la médication iodo-sulfamidienne. *Acad. chir.*, 1934, **69**, 195-196.

(8) PERVÈS J., PIROT R. et MARTIN H. — Traitement des déterminations mineures des infections staphylococciques par l'association iodo-sulfamidienne. *Acad. chir.*, 1943, **69**, 221-223.

(9) POLIER L. — Contribution à l'étude des staphylococcies graves : l'association iodo-sulfamidienne. *Thèse de Doctorat en Médecine, Montpellier*, 1943.

(10) BASSET. — Discussion à l'Acad. de Chir. — *Acad. chir.*, 1943, **69**, 225.

(11) HUET. — Discussion à l'Acad. de Chir. — *Acad. chir.*, 1943, **69**, 228.

(12) TRUFFERT. — Furoncle de l'aile droite du nez. Staphylococcie grave narinaire droite. Complications phlébitiques, faciales, orbitaires et sinusales. Sulfamidothérapie iodée, guérison. *Acad. chir.*, 1943, **69**, 154-158.

(13) MARSHALL E. K. Jr. — Dosage du sulfamide dans le sang et dans l'urine. — *J. Biol. chem.*, 1937, **22**, 263-273.

(14) MARSHALL E. K. Jr., EMERSON K. Jr. et CUTTING W. D. — Paraaminobenzène sulfonamide, absorption et excrétion; méthode de dosage dans l'urine et le sang. — *J. Amer. Méd. Assoc.*, 1937, **108**, 953.

(15) MARSHALL E. K. Jr. et LICHTFIELD J. T. — *J. Science*, 1938, **88**, 85, d'après FASCIAUX J. — Les sulfamides. Étude chimique, biochimique, pharmacodynamique; Thèse de Doctorat de l'Université de Lille, Mention Pharmacie, 1943, 132.

(16) MAC LACHLAN E. A., CAREY B. W. et BUTLER A. M. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 1938, **23**, 1278, d'après FASCIAUX J., Loc. cit., 133.

(17) BRATTON A. C. et MARSHALL E. K. Jr. — *J. Pharm. Exp. Thérap.*, 1939, **4**, 66, d'après FASCIAUX J., Loc. cit., 133.

(18) TREFOUEL J. — Les sulfamides. Chimie et pharmacologie. *J. Pharm. chim.*, 1942, 30-42.

(19) FULLER A. T. et LOND Ph. D. — Le paraaminobenzènesulfonamide est-il l'agent actif dans la thérapeutique par le prontosil. *Lancet.*, 1937, **1**, 194-198.

(20) PAGET M. — Dosage des corps du type sulfamide libre ou conjugué dans les liquides biologiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1941, **23**, 1036.

(21) FASCIAUX J. — Les sulfamides. Étude chimique, biochimique, pharmacodynamique. Thèse de Doctorat de l'Université de Lille. Mention Pharmacie, 1943, 153-174.

(22) RISER M., PAGET M. et VALDIGUIÉ P. — Recherches sur la Répartition des sulfamides. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1942, **24**, 1184.

(23) SERRE H. et CAZAL P. — Dosages comparés des sulfamides par les méthodes de Marshall et de Paget dans les liquides biologiques et les tissus. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1942, **24**, 1362.

(24) BERNIER R. et PERON G. — Dosage précis de petites quantités d'iodure seules ou en présence de différents corps. *J. Pharm. chim.*, 1911, **3**, 242-248.

(25) BERNIER R. et PERON G. — Dosage de petites quantités d'iode applicable aux liquides de l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **70**, 1012-1013.

(26) BERNIER R. et PERON G. — Dosage de petites quantités d'iode applicable aux liquides de l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **71**, 102-104.

(27) PAGET M. — Recherche sur l'élimination urinaire et sur la répartition hémorachidienne de quelques sulfamides. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1941, **23**, 1218-1225.

(28) JANBON M., LAZERGES P. et CHAPTAL J. — La fixation tissulaire des sulfamides. *Presse Médicale*, 1942, 507-508.

(29) JANBON M., CHAPTAL J., LAZERGES P. et VEDEL A. — La fixation tissulaire de la paraaminobenzène sulfamide (1162 F). *Montpellier Médical*, 1942, 271-277.

(30) HURIEZ C. — *Echo Méd. du Nord*, 1942, 13, 525 d'après FASCIAUX J., Loc. cit., 192.

(31) CRISTOL P., MONNIER P., MAROT R. et LAZERGES P. — De l'élimination urinaire de quelques sulfamides chez le sujet normal. *Montpellier Médical*, 1942, 59.

(32) LIGNON J. — Contribution à l'étude de l'élimination des sulfamides chez le sujet normal. *Thèse de Doctorat en Médecine, Montpellier*, 1942.

TABLE DES MATIÈRES

<i>Introduction</i>	II
---------------------------	----

CHAPITRE PREMIER

Médication et Posologie dans la thérapeutique iodo-sulfamidée

Principe de nos expériences

1° Médication	13
2° Posologie	13
3° Principe de nos expériences	15

CHAPITRE II

Méthodes de dosage utilisées

1° Dosage du 1162 F dans les urines	17
A) Principe des méthodes de dosage	17
B) Valeur des résultats obtenus	18
C) Technique suivie par nous	21
2° Dosage de l'iode dans les urines	22
3° Dosage du 1162 F dans les urines en présence d'iode	24

CHAPITRE III

Résultats de nos expériences

1° Protocole de nos expériences	27
2° Résultats	27

CHAPITRE IV

Interprétation des résultats	41
------------------------------------	----

<i>Conclusions</i>	47
--------------------------	----

<i>Bibliographie</i>	49
----------------------------	----

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:
*Recherches sur l'élimination urinaire
dans les traitements iodo-sulfamidés,*
par Raymond CALAS.

Je pense que la Faculté peut en per-
mettre l'impression.

Montpellier, le 10 janvier 1944.

Le Professeur:

JANBON.

Vu :

Montpellier, le 10 janvier 1944.

Le Doyen :

G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 11 janvier 1944.

Le Recteur :

BOUSSAGOL

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

